

천식 소아에서 혈청 vascular endothelial growth factor, transforming growth factor-beta1과 YKL-40 증가의 임상적 의의

장윤영, 이현석, 정지은, 이은주, 홍석진, 박혜진, 이계향, 김우택, 정혜리

대구가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

Clinical significance of increased vascular endothelial growth factor, transforming growth factor-beta1, and YKL-40 in the serum of children with asthma

Yoon Young Jang, Hyun Seok Lee, Ji Eun Jeong, Eun Joo Lee, Suk Jin Hong, Hye Jin Park, Kye Hyang Lee, Wootae Kim, Hai Lee Chung

Department of Pediatrics, Catholic University of Daegu School of Medicine, Daegu, Korea

Purpose: Vascular endothelial growth factor (VEGF), transforming growth factor beta1 (TGF- β 1), and platelet derived growth factor (PDGF) are known to be involved in the pathogenesis of inflammation and remodeling in asthmatic airways. YKL-40, a chitinase-like protein, and clusterin have been reported to be biomarkers for severe asthma. We examined the serum levels of growth factors, YKL-40, and clusterin in children with acute asthma or stable asthma, and investigated their correlation with clinical findings and lung function parameters.

Methods: Forty-one children (≥ 6 years of age) with asthma were enrolled, and 2 groups were defined: 23 patients admitted with acute asthma (acute asthma group) and 18 patients with stable asthma (stable asthma group). The serum levels of VEGF, TGF- β 1, PDGF-BB, YKL-40, and clusterin were measured using enzyme-linked immunosorbent assay and assessed in relation to clinical manifestations and spirometric parameters. Fifteen age-matched controls were also studied.

Results: The serum levels of VEGF, TGF- β 1, and YKL-40 were significantly elevated in children with acute asthma compared to controls. The serum levels of VEGF and YKL-40 were higher in the stable asthma group than in controls. The serum levels of VEGF, TGF- β 1, and YKL-40 were not different between the acute asthma and stable asthma groups. The serum VEGF levels in the acute asthma group correlated significantly with asthma severity. The serum TGF- β 1 levels in stable asthma group showed a significant inverse correlation with (FEV₁) forced expiratory volume in one second and FEF_{25%-75%} (forced expiratory flow between 25 and 75 percent of expired vital capacity). Serum YKL-40 had no significant relationship with clinical manifestations and spirometric parameters.

Conclusion: Our study suggests that increased serum levels of VEGF and YKL-40 might affect asthmatic airways not only during acute exacerbation but also in stable state and that serum TGF- β 1 might be a biomarker for airway obstruction in children with asthma. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2015;3:417-424)

Keywords: Asthma, Vascular endothelial growth factor, Transforming growth factor beta1, YKL-40

서론

Vascular endothelial growth factor (VEGF)는 혈관 투과성을 증가시켜 천식 기도의 염증 반응을 증가시키며 혈관 내피 세포의 성

장과 분화를 촉진하여 혈관 신생을 유도하는 역할을 한다.^{1,2} Transforming growth factor-beta1 (TGF- β 1)은 중요한 fibrogenic cytokine이며 platelet derived growth factor (PDGF)와 함께 섬유아 세포의 분화와 증식을 자극하여 조직의 재생에 관여하는 것으

Correspondence to: Hai Lee Chung <http://orcid.org/0000-0002-5364-5318>
Department of Pediatrics, Catholic University of Daegu School of Medicine, 33 Duryugongwon-ro 17-gil, Nam-gu, Daegu 42472, Korea
Tel: +82-53-650-4245, Fax: +82-53-623-7507, E-mail: hlchung@cu.ac.kr
Received: July 14, 2015 Revised: September 14, 2015 Accepted: September 19, 2015

© 2015 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>).

로 잘 알려져 있다.³⁻⁵ 이러한 성장 인자들은 천식 환자들에서 관찰되는 기도 개형의 기전에 중요한 역할을 하는 것으로 이전 연구들에서 보고되어 왔다.⁶⁻⁹

Chitin은 여러 종류의 하등 동물들을 외부 환경으로부터 보호하는 역할을 하는 다당류 물질이다. 인체에는 chitin이 존재하지 않지만 이를 분해하는 효소는 존재하며, chitin을 직접 분해하는 chitinase와 chitin을 분해하지는 못하나 chitin에 결합하는 단백질 신포를 가지는 chitinase-like protein들이 보고되어 있다. Chitinase-like protein의 역할에 대해서 아직 다 밝혀지지 않았으나 감염, 염증 반응 및 조직의 개형과 관련된 여러 질환들에서 생성이 증가하는 양상이 관찰되었다.¹⁰ 이 중 YKL-40 (chitinase-3-like 1, CHI3LI)은 천식 환자들의 기도와 혈청에서 모두 증가되어 있으며 특히 혈청 YKL-40은 심한 천식 환자들에서 천식의 중증도 및 기도 개형과 유의한 관련성을 보인 것으로 보고되었다.^{11,12}

천식 기도에서 증가되어 있는 산화성 스트레스는 기도 개형의 기전에 중요한 역할을 한다. Clusterin은 신체 조직에 널리 분포하는 glycoprotein이며 산화성 스트레스의 민감한 표지자로 알려져 있고 최근에 성인 천식 환자의 혈청에서 현저히 증가하는 양상이 관찰된 바 있으나¹³ 소아 천식에서의 연구는 아직 없다.

기도 개형은 천식의 병태생리에서 중요한 기전이며 천식 발생의 초기 단계인 소아 천식에서도 관찰된다.¹⁴ 기관지경검사를 시행하기 어려운 소아들에서 기도 개형의 비침습적 표지자들을 찾기 위한 연구들이 계속되어 왔으며 저자들도 최근에 이와 관련된 연구를 보고한 바 있다.¹⁵ 본 연구에서는 기도 개형의 기전에 관여하는 것으로 알려져 있으며 주로 성인 천식에서 그 혈청값들의 임상적 의의가 연구되어 온 VEGF, TGF- β 1, PDGF-BB 등 성장 인자들과 YKL-40, clusterin들이 소아 천식에서, 특히 천식 증상이 있었음에도 불구하고 진단과 적절한 조절 치료가 이루어지지 못했던 소아들에서 어떤 양상을 보이는지 조사해 보고자 하였다. 또한 급성 천식 증상으로 인해 입원하였던 소아들과 현재 전형적인 천식 증상이 없는 상태로 진단을 위해 외래를 방문하였던 소아들 사이에 어떤 차이를 보이는지, 또한 이들 급성 또는 안정 상태에서의 측정값들이 각각 소아들의 진단 전 천식 중증도 및 폐기능검사 소견들과 어떤 관련성을 보이는지 조사하여 비침습성 표지자로서 역할을 할 가능성이 있는지 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

본 연구는 대구가톨릭대학교병원 소아청소년과에서 천식으로 진단받은 6세 이상 소아 41명을 대상으로 하였으며, 천식의 급성 악화로 인해 입원하였던 23명의 소아들(급성 천식군)과 외래에 방문하여 천식으로 진단받은 18명의 소아들(안정기 천식군)이 포함되었다.

두 천식군에는 병원 방문 전 최근 1년 동안 감기와 동반되지 않은 기침이나 천명, 또는 호흡곤란 등의 천식 증상을 반복 경험한 적이 있었으나, 간헐적인 증상 치료 외에 흡입 스테로이드제를 포함한 천식 조절제를 규칙적으로 사용한 적이 없었던 소아들이 포함되었다. 급성 천식군에서는 입원 당시 발열이 있었거나, 하기도 감염 소견 또는 세균 감염이 확인되었던 경우들은 제외되었고, 안정기 천식군에는 외래 방문 전 최소 4주 동안에 지속적인 기침, 천명, 가슴 답답함 또는 숨참 등의 전형적인 천식 증상이 없었던 소아들이 포함되었다. 두 군 모두에서 최근 4주 이내에 전신 스테로이드제를 사용했던 경우들은 포함되지 않았다.

폐기능검사에서 천식의 진단은 메타콜린유발검사에서 1초간노력성호기량(forced expiratory volume in one second, FEV₁)이 20% 감소되는 농도(provocation concentration causing a 20% fall in FEV₁, PC₂₀)가 16 mg/mL 미만이거나 기관지 확장제 투여 후 1초간 노력성호기량이 투여 전보다 12% 이상 증가를 보인 경우로 정의하였다.

소아들에서 천식의 중증도는 급성 천식군에서는 입원 전, 안정기 천식군에서는 외래 방문 전 최근 1년간의 증상을 조사하여, 미국 National Asthma Education and Prevention Program guideline 2007에 제시된 기준¹⁶에 의해 구분하여 1부터 4까지의 점수(1, 경증 간헐성; 2, 경증 지속성; 3, 중등증 지속성; 4, 중증 지속성)로 표시하였다.

아토피는 최소한 1개 이상의 알레르겐에 대해 0.35 kU/L 이상의 특이 IgE 항체(ImmunoCAP, Phadia, Uppsala, Sweden)를 가지고 있거나, 알레르기 피부시험(Allergopharma; Reinbeck, Germany)에서 1개 이상의 양성 반응을 나타낸 경우로 정의하였다. 알레르기 피부 시험의 경우 히스타민에 대해 3 mm 이상, 음성 대조액에 대해 음성 반응을 보이면서 알레르겐에 대한 팽진의 크기가 히스타민에 대한 팽진 크기 이상인 경우를(allergen/histamine ratio ≥ 1) 양성으로 판정하였다.

급성 천식군 소아들에서 입원 중 증상의 심한 정도는 증상 점수(symptom score)로 나타내었다. 입원 중 산소 흡입을 하지 않은 상태에서 산소 포화도 92% 이하, 빈호흡, 흉부 함몰 소견, 1주일 이상의 입원 기간 등을 심한 증상으로 정하고 각각을 1점으로 하여 이들 증상들이 관찰되지 않았던 경우를 0점으로 하고 0에서 4까지의 증상 점수를 산정하였다.

동일한 연령대의 대조군 15명을 선정하였으며, 이들은 경미한 외과적 수술을 위해 입원하였던 소아들로서 입원 당시 호흡기 감염이나 다른 감염의 증상이 없었고 알레르기 질환이나 다른 염증성 질환의 병력을 가지지 않은 경우로 정하였다.

본 연구는 대구가톨릭대학교병원 임상심사위원회(Institutional Review Board)의 심의를 통과한 후 보호자의 동의를 얻어 수행되었다.

2. 연구 방법

1) 폐기능검사 및 메타콜린유발검사

폐기능검사는 Super Spiro SU-6000 (Micto medical Ltd., Rochester, UK)를 이용하여 미국흉부학회 지침에 따라 시행하였다. 급성 천식군에서의 폐기능검사는 퇴원 4-6주경 안정된 상태에서 약제 중단 후 시행하여 천식 소아들의 입원 전 상태를 최대한 반영하고자 하였고, 안정기 천식군 소아들에서는 진단을 위해 외래를 방문하였을 때 시행하였다.

Spirometry를 이용한 폐기능검사서 1초간노력성호기량(FEV₁), 호기된 폐활량의 25%와 75% 사이에서 일어나는 노력성중간호기유량(forced expiratory flow between 25 and 75 percent of expired vital capacity, FEF_{25%-75%}), 노력성폐활량(forced vital capacity, FVC), 1초간노력성호기량과 노력성폐활량의 비(FEV₁/FVC)의 %예측값들을 조사하였다. 기관지 확장제에 대한 반응 검사는 400 µg의 살부타몰을 이용하였고 메타콜린유발검사(Apotex Pharmachem, Ontario, Canada)은 표준화된 방법으로 용량계(dosimeter, Pulmonary Data Services, Louisville, CO, USA)를 이용하여 시행하여 메타콜린 PC₂₀ 값을 조사하였다.

2) 혈청 내 VEGF, TGF-β1, PDGF-BB, YKL-40 및 clusterin의 측정

급성 천식군 소아들에서는 입원 직후에, 안정기 천식군 소아들에서는 외래 방문한 당일에 채혈하여 분리한 혈청에서 VEGF, TGF-β1, PDGF-BB, YKL-40 및 clusterin을 측정하였다. 분리된 혈청은 분석 전까지 영하 70°C 이하에서 보관하였으며, quantitative colorimetric sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits (R&D, Minneapolis, MN, USA)를 이용하여 측정하

였고, 각각의 혈청 시료는 두 번 검사하여 평균값을 구하였다.

본 연구에서 사용된 ELISA 검사의 하한값은 VEGF는 5.0 pg/mL, TGF-β1은 1.7 pg/mL, PDGF-BB는 15 pg/mL, YKL-40는 1.25 pg/mL, 그리고 clusterin은 64 pg/mL이었다.

3) 통계 분석

통계 분석은 IBM SPSS Statistics ver. 19.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)를 이용하였다. 각각의 측정값들은 평균과 표준 편차를 이용하여 표시하였다. 각 군 간 비교에서는 측정값이 정규 분포를 보이지 않는 경우가 있어서 Mann-Whitney U-test를 이용하였으며 상관 관계 분석에는 Pearson 또는 Spearman correlation coefficient를 이용하였다. $P < 0.05$ 를 통계학적으로 유의한 것으로 보았다.

결 과

1. 대상군의 임상적 특성

급성 천식군, 안정기 천식군 및 대조군 사이에 연령 및 성별의 차이는 없었다. 두 천식군 모두 천식 중증도 점수 1에서 3에 해당하는 경증 및 중등증 천식을 가진 소아들이 포함되었으며, 천식 증상의 지속 기간도 두 군 간 차이가 없었다. 대상 소아들의 임상적 특성을 Table 1에 제시하였다.

2. 혈청 VEGF, TGF-β1, PDGF-BB, YKL-40 및 clusterin의 측정값

혈청 VEGF 측정값은 급성 천식군에서 대조군에 비해 유의하게 높았으며(563.3 ± 288.7 pg/mL vs. 184.6 ± 111.7 pg/mL, $P = 0.007$),

Table 1. Characteristics of the patients from two asthma groups

Characteristic	Acute asthma group (n=23)	Stable asthma group (n=18)	Controls (n=15)	P-value
Age (yr)	10.7 ± 2.8 (6-16)	9.4 ± 1.3 (7-12)	10.1 ± 2.6 (8-12)	0.21
Male sex	18 (72)	14 (70)	8 (53)	0.58
Severity of asthma score	2 (1-3)	2 (1-3)	NA	0.33
Duration of asthma (yr)	3.7 ± 1.5 (1-7)	3.8 ± 1.8 (2-7)	NA	0.87
Atopic sensitization	20 (87)	16 (89)	NA	0.72
Total serum IgE (kU/L)	479.0 ± 327.4	365.8 ± 211.6	NA	0.65
Blood eosinophils (mL)	786.7 ± 506.8	487.9 ± 249.6	-	0.09
Blood neutrophils (mL)	9,466.7 ± 3,385.2	7,800.2 ± 1,791.3	-	0.23
Lung function test			ND	
FEV ₁ %predicted	101.7 ± 17.2	102.4 ± 9.5		0.91
FEV ₁ /FVC %predicted	97.5 ± 10.4	100.2 ± 7.2		0.45
FEF _{25%-75%} %predicted	86.9 ± 34.6	85.6 ± 17.2		0.78
PC ₂₀ (mg/mL)	12.3 ± 9.2	6.8 ± 5.9		0.12

Values are presented as mean ± standard deviation (range), number (%) or median (range).

NA, not applied, ND, not determined; FEV₁, forced expiratory volume in one second; FVC, forced vital capacity; PC₂₀, provocative concentration of methacholine causing a 20% drop in FEV₁.

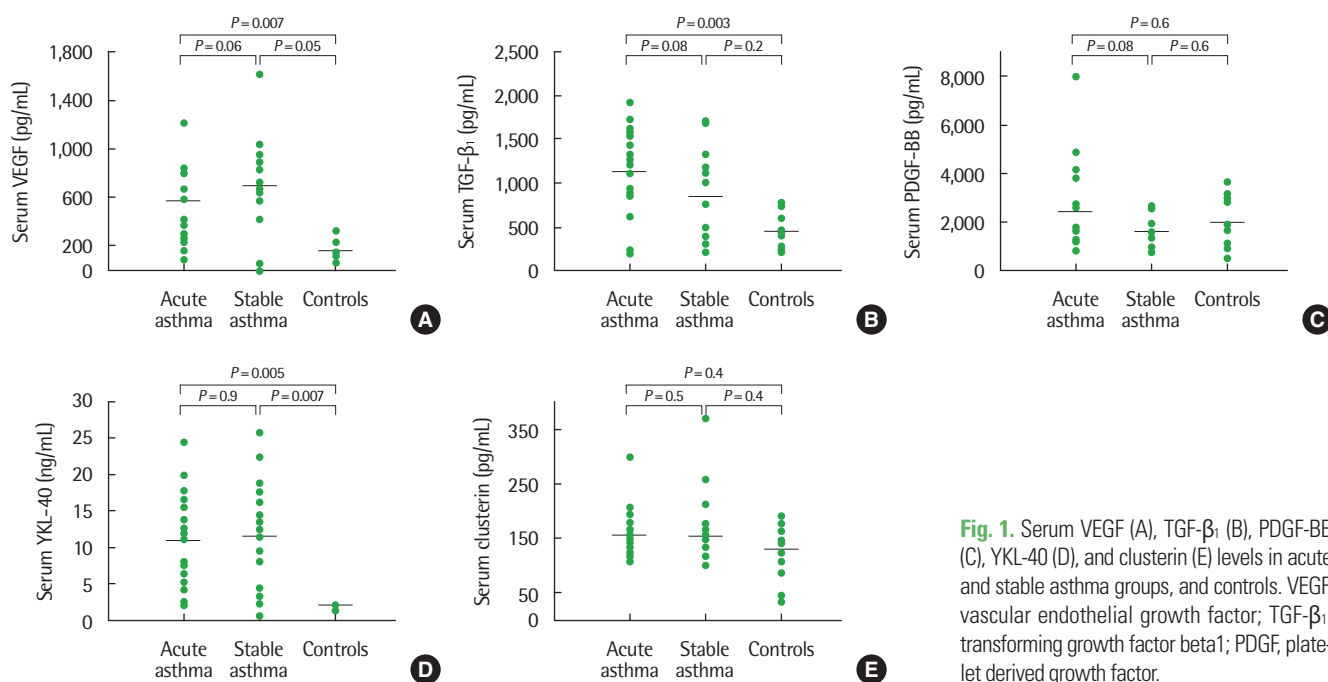


Fig. 1. Serum VEGF (A), TGF- β 1 (B), PDGF-BB (C), YKL-40 (D), and clusterin (E) levels in acute and stable asthma groups, and controls. VEGF, vascular endothelial growth factor; TGF- β 1, transforming growth factor beta1; PDGF, platelet derived growth factor.

안정기 천식군에서도 대조군에 비해 유의하게 높은 측정값을 보였다(688.1 ± 488.7 pg/mL vs. 184.6 ± 111.7 pg/mL, $P=0.005$). 급성 천식군과 비교하여 안정기 천식군에서 오히려 측정값이 높았으나 통계적으로 유의하지는 않았다(563.3 ± 288.7 pg/mL vs. 688.1 ± 488.7 pg/mL, $P=0.06$) (Fig. 1A).

TGF- β 1 측정값은 급성 천식군에서 대조군과 비교하여 유의하게 높았으며($1,169.1 \pm 494.1$ pg/mL vs. 447.2 ± 196.8 pg/mL, $P=0.003$), 안정기 천식군에서는 대조군에 비해 높았으나 통계적으로 유의하지는 않았다(776.9 ± 486.5 pg/mL vs. 447.2 ± 196.8 pg/mL, $P=0.2$). 또한 급성 천식군에서의 측정값은 안정기 천식군과 비교하여 높았으나 통계적으로 유의하지는 않았다($1,169.1 \pm 494.1$ pg/mL vs. 776.9 ± 486.5 pg/mL, $P=0.08$) (Fig. 1B).

혈청 PDGF-BB 측정값은 급성 천식군과 안정기 천식군 모두에서 각각 대조군과 비교하여 유의한 차이를 보이지 않았으며($2,351.3 \pm 1,759.9$ pg/mL vs. $1,780.6 \pm 111.3$ pg/mL, $P=0.6$; $1,413.8 \pm 561.1$ pg/mL vs. $1,784.6 \pm 111.3$ pg/mL, $P=0.6$, respectively), 두 천식군 사이에서는 급성 천식군에서 높은 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다($P=0.08$) (Fig. 1C).

혈청 YKL-40 측정값은 급성 천식군에서 대조군에 비해 유의하게 높았으며(10.9 ± 6.3 ng/mL vs. 1.7 ± 0.4 ng/mL, $P=0.005$), 안정기 천식군에서도 대조군에 비해 유의하게 높은 측정값을 보였다(11.5 ± 7.9 ng/mL vs. 1.7 ± 0.4 ng/mL, $P=0.007$). 그러나 급성 천식군과 안정기 천식군 사이에는 유의한 차이가 없었다($P=0.9$) (Fig. 1D).

혈청 clusterin 측정값은 급성 천식군과 안정기 천식군 모두에서

각각 대조군과 비교하여 유의한 차이를 보이지 않았으며(155.1 ± 43.3 pg/mL vs. 114.9 ± 57.7 pg/mL, $P=0.4$; 157.4 ± 79.1 pg/mL vs. 114.9 ± 57.7 pg/mL, $P=0.4$, respectively), 두 천식군 사이에도 차이가 없었다($P=0.5$) (Fig. 1E).

3. 급성 천식군에서의 혈청 VEGF, TGF- β 1, PDGF-BB, YKL-40, clusterin 측정값들과 임상 양상, 검사실 소견 및 폐기능 소견들과의 관련성

급성 천식군에서 혈청 VEGF 측정값은 천식 소아들의 연령, 천식 지속 기간, 입원 중 증상 점수(symptom score) 등과는 관련성을 보이지 않았으나 진단 당시 천식의 중증도와는 유의한 관련성을 보이는 것으로 관찰되었다($r=0.51$, $P=0.03$). 반면, 혈청 TGF- β 1, YKL-40, PDGF-BB 및 clusterin 측정값들은 천식 소아들의 연령, 천식 지속 기간, 입원 중 증상 점수 및 천식 중증도 등의 임상 양상들과 유의한 관련성을 보이지 않았다. 또한 혈청 총 IgE 값, 혈액 내 호산구 및 호중구 수 등 검사실 소견들과는 모든 측정값들이 유의한 관련성을 보이지 않았다(Table 2).

혈청 TGF- β 1 측정값은 FEV₁의 %예측값과 통계적으로 유의하지는 않았으나 역상관성 경향을 보였다($r=-0.44$, $P=0.06$). 혈청 VEGF, PDGF-BB, YKL-40, clusterin들은 FEV₁, FEV₁/FVC, FEF_{25%-75%}, 등의 %예측값들과 유의한 관련성을 보이지 않았고, 메타콜린 유발검사에서 PC₂₀의 측정값의 로그값(logPC₂₀)과는 모든 측정값들이 유의한 관련성을 보이지 않았다(Table 2).

Table 2. Correlation between clinical parameters and serum levels of growth factors, YKL-40, and clusterin in acute asthma group

Variable	Correlation coefficient (<i>r</i>)				
	VEGF	TGF- β 1	PDGF-BB	YKL-40	Clusterin
Age	0.09	0.1	0.27	-0.08	0.27
Duration of asthma	-0.09	-0.29	0.13	0.17	-0.31
Asthma severity	0.51*	-0.45	-0.28	0.34	-0.26
Symptom score during admission	-0.13	0.01	0.13	0.03	0.19
Total serum IgE	0.05	-0.35	-0.12	0.44	0
Blood eosinophils	0.32	0.01	0	0.22	-0.16
Blood neutrophils	0.13	0.13	-9.27	0.26	-0.21
Lung function					
FEV ₁ %predicted	0.19	-0.44 [†]	-0.31	0.03	-0.24
FEV ₁ /FVC %predicted	-0.01	-0.01	-0.12	-0.19	-0.26
FEF _{25%-75%} %predicted	0.18	-0.27	-0.31	0.07	-0.09
LogPC ₂₀ (mg/mL)	0.22	-0.06	0.08	0.13	0.28

VEGF, vascular endothelial growth factor; TGF- β 1, transforming growth factor beta1; PDGF, platelet derived growth factor; FEV₁, forced expiratory volume in one second; FVC, forced vital capacity; PC₂₀, provocative concentration of methacholine causing a 20% drop in FEV₁.

**P* = 0.03. [†]*P* = 0.06.

Table 3. Correlation between clinical parameters and serum levels of growth factors, YKL-40, and clusterin in stable asthma group

Variable	Correlation coefficient (<i>r</i>)				
	VEGF	TGF- β 1	PDGF-BB	YKL-40	Clusterin
Age	-0.09	0.44	0.36	-0.30	-0.23
Duration of asthma	-0.14	-0.44	0.14	-0.59	0.16
Asthma severity	-0.13	0.06	0.56	-0.29	-0.13
Symptom score during admission	-0.39	-0.33	-0.14	-0.74	-0.25
Total serum IgE	-0.22	-0.39	-0.33	-0.16	-0.05
Blood eosinophils	0.15	-0.53	0.19	0.38	0.22
Blood neutrophils					
Lung function					
FEV ₁ %predicted	0.37	-0.63*	0.27	-0.28	0.29
FEV ₁ /FVC %predicted	0.19	-0.26	0.04	0.06	0.17
FEF _{25%-75%} %predicted	0.01	-0.67*	-0.26	0.22	0.44
LogPC ₂₀ (mg/mL)	0.12	-0.48	0.19	0.44	0.36

VEGF, vascular endothelial growth factor; TGF- β 1, transforming growth factor beta1; PDGF, platelet derived growth factor; FEV₁, forced expiratory volume in one second; FVC, forced vital capacity; PC₂₀, provocative concentration of methacholine causing a 20% drop in FEV₁.

**P* = 0.04.

4. 안정기 천식군에서의 혈청 VEGF, TGF- β 1, PDGF-BB, YKL-40, clusterin 측정값들과 임상 양상, 검사실 소견 및 폐기능 소견들과의 관련성

안정기 천식군에서 측정된 혈청 VEGF, TGF- β 1, PDGF-BB, YKL-40 및 clusterin 측정값들은 천식 소아들의 연령, 천식 지속 기간, 진단 당시의 천식 중증도 등 임상 양상들과 관련성을 보이지 않았으며, 혈청 총 IgE 값, 혈액 내 호산구 및 호중구 수 등의 검사실 소견들과도 관련성을 보이지 않았다(Table 3).

혈청 TGF- β 1 측정값은 천식 소아들의 FEV₁ %예측값과 유의한 역상관성을 보였으며(*r* = -0.63, *P* = 0.04), 또한 FEF_{25%-75%} %예측값

과도 유의한 역상관성을 보였다(*r* = -0.67, *P* = 0.04). 그러나 혈청 VEGF, PDGF-BB, YKL-40, clusterin 측정값들은 FEV₁, FEV₁/FVC, FEF_{25%-75%} 등의 %예측값들과 유의한 관련성을 보이지 않았다. 메타콜린 유발검사에서 PC₂₀의 로그값(logPC₂₀)과는 모든 측정값들이 유의한 관련성을 보이지 않았다(Table 3).

고 찰

소아 천식 환자에서 혈청 VEGF, TGF- β 1 및 YKL-40 측정값들은 급성 천식 악화 때 대조군에 비해 유의하게 증가하였다. 이들 중

VEGF와 YKL-40은 안정 상태의 천식 소아들에서도 대조군에 비해 높은 측정값을 보였다. 또한 안정기 천식군에서 측정된 혈청 TGF- β 1값은 폐기능검사 소견들 중 FEV₁ 및 FEF_{25%-75%}와 유의한 역상관성을 보였다.

혈관신생(angiogenesis)은 천식 기도에서 발생하는 기도 개형의 중요한 요소들 중 하나이며 성인 천식 환자들뿐만 아니라 경증 또는 중증 천식을 가진 소아들에서도 관찰되고 있다.¹⁷ VEGF는 혈관 내피 세포의 성장과 분화를 촉진시키고 혈관 투과성을 증가시키는 작용을 통해 혈관신생을 유도하는 중심 물질이며^{1,2} 천식 환자들의 기도 및 혈청과 유도 객담에서 증가되어 있음이 여러 연구들에서 보고되었다.¹⁸⁻²² 본 연구의 결과에서 혈청 내 VEGF값은 급성 및 안정기 천식군에서 모두 대조군에 비해 유의하게 증가되어 있었다. 특히 급성 천식군에서의 혈청 VEGF값은 입원 이전의 천식 증상에 근거하여 정한 천식 중증도와 유의한 관련성을 보였다. 이러한 결과는 성인 천식 환자들을 대상으로 한 이전 연구들에서 혈청 VEGF값이 경증 또는 중증 환자들에 비해 중증 천식 환자들에서 유의하게 높았으며,²⁰ 급성 천식 상태뿐만 아니라 안정 상태에서도 대조군에 비해 높았다고 보고한 것과 일치하는 것으로 생각된다.²¹ 또한 이전 연구들에서는 급성 천식 상태에서 증가한 성인 천식 환자들의 혈청 VEGF값이 4주간의 스테로이드 치료 후 현저하게 감소하였으나 대조군에 비해서는 높았다고 하였고²¹ 또한 소아 천식 환자들에서는 유도 객담에서 측정된 VEGF값이 천식 발작 상태에서 증가하였고, 6주 치료 후 감소하였으나 대조군과 비교해서는 여전히 높았다고 보고하였다.²² 본 연구에서는 안정기 천식군에서의 혈청 VEGF값이 통계적으로 유의하지는 않았으나 급성 천식군보다 오히려 높은 양상을 보였는데 이러한 결과는 본 연구에 포함된 안정기 천식군 소아들이 이전에 적절한 천식 조절 치료를 받은 적이 없었기 때문으로 추측된다. 또한 이러한 결과는 천식 증상이 없어서 현재 치료를 받고 있지 않은 소아들이 대조군에 비해 현저하게 혈청 VEGF가 증가되어 있으며 기도에 지속적인 영향을 미칠 수 있다는 것을 시사하는 것으로 생각된다. 소아 천식에서 유도 객담의 VEGF값과 FEV₁의 %예측값 사이에 유의한 역상관성이 관찰되었다는 보고가 있었으나²² 혈청 VEGF값을 조사한 본 연구에서는 그러한 관련성은 관찰할 수 없었다.

TGF- β 1은 천식 기도의 염증 반응과 개형을 모두 조절하는 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.²³ 최근의 한 연구에서는 소아 천식 환자들의 기도 내 TGF- β 1의 표현 정도와 기도 상피 세포 기저막의 비후 사이에 유의한 관련성이 있음이 보고되었다.⁷ 본 연구의 결과에서 급성 천식 소아군의 혈청 TGF- β 1값은 대조군에 비해 유의하게 높았고 안정기 천식군에서도 통계적으로 유의하지는 않았으나 대조군에 비해 높은 양상을 보였으며($P=0.08$), 두 천식군에서 모두 검사 전 증상을 근거로 정의한 천식 중증도와는 관련이 없었다. 이러한 결과는 성인 천식 환자들을 대상으로 한 다른 연구에

서 혈청 TGF- β 1값이 천식의 중증도에 상관없이 대조군에 비해 현저히 증가되어 있었다고 보고한 것과 일치하는 것으로 생각되나²⁴ 소아에서는 아직 유사한 연구가 없다. 본 연구에서 안정기 천식군에서의 혈청 TGF- β 1값은 FEV₁ 및 FEF_{25%-75%}의 %예측값들과 유의한 역상관관계를 보였고 통계적으로 유의하지는 않으나 급성 천식군에서도 같은 양상을 보였다. 중증 천식을 가진 소아들에서 기관 폐포세척액(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)의 TGF- β 1 측정값이 FEV₁ 및 FEF_{25%-75%}의 %예측값들과 역상관성을 가지며 기도 폐쇄 정도의 표지자 역할을 하는 것으로 보고된 적이 있으며,²⁵ 또 다른 연구에서는 소아 환자들에서 혈액과 BALF 내 TGF- β 1 측정값 사이에 높은 상관성이 관찰된다고 하였다.²⁶ 이러한 이전 연구 결과들에 근거하여 본 연구의 결과는 안정기 상태의 천식 소아들에서 측정된 혈청 TGF- β 1값이 기도 폐쇄 정도를 반영하는 표지자가 될 수 있음을 시사하는 것으로 생각한다.

이전의 연구에서 YKL-40은 성인 천식 환자들의 기도와 혈청에서 모두 증가해 있으며 특히 혈청 YKL-40값은 천식의 중증도 및 기저막 비후와 관련되어 있고 FEV₁ 값과 뚜렷한 역상관성을 보였다.¹¹ 또한 최근에는 YKL-40이 단순히 심한 천식의 표지자가 아니라 기도 평활근의 증식을 자극하여 기도 개형의 기전에 능동적인 역할을 하는 것으로 보고된 바 있다.²⁷ 소아 천식 환자를 대상으로 한 연구에서 중증 천식을 가진 소아들에서 혈청 YKL-40값이 대조군에 비해 유의하게 높았고 특정 단일염기다형(CHI3L1)을 가진 경우에 치료에 반응하지 않는 군에서 더 높은 양상을 보였다고 보고하였다.¹¹ 하지만, 소아 천식에서 혈청 YKL-40과 천식의 중증도 및 폐기능과의 관련을 찾을 수 없었다는 상반된 연구 결과도 보고되었다.²⁸ 본 연구에서는 급성 및 안정기 천식군에서 각각 혈청 YKL-40을 측정한 결과 두 천식군 모두 대조군에 비해 유의하게 높은 양상을 보였으나, 두 천식군 사이에는 유의한 차이를 보이지 않았다. 또한 천식의 중증도, 폐기능, 혈청 IgE값 및 총 호산구 수와는 관련성을 보이지 않았다. 이는 소아 천식에서의 이전 연구 결과²⁸와 일치하지만 성인 천식을 대상으로 한 연구²⁹에서는 급성 천식 환자의 혈청 YKL-40값이 안정기 천식 환자들에 비해 유의하게 높았고, 혈청 IgE값, 호산구 수 등과 의미 있는 관련성을 보였다고 하였다.²⁹ 이러한 차이는 대상군이 다르다는 점 외에 본 연구에 포함되었던 안정기 천식군이 비록 증상은 없었지만 적절한 유지치료를 받지 않은 상태라서 기도의 염증이 존재할 수 있다는 소아들이었다는 점도 원인으로 작용한 것으로 생각된다. 본 연구의 결과는 소아 천식에서 비록 증상이 없는 상태라 해도 YKL-40이 증가해 있으며 기도에 지속적인 영향을 미칠 수 있다는 것을 시사하는 것으로 생각된다.

PDGF는 TGF- β 와 함께 폐 내의 섬유화 과정에 중요한 역할을 하는 성장 인자로 알려져 있다.^{4,5} 특히 PDGF-BB는 만성 폐 질환으로 진행되는 양상을 보이는 미숙아들의 폐조직에서 증가해 있다고 하였고³⁰ 심한 천식 환자들에서 기도 섬유 아 세포의 procollagen I

의 표현을 증가시키는 작용을 한다는 연구 결과가 보고되어 있다.³¹ 그러나 천식 소아들의 혈청에서 PDGF-BB를 측정해 본 연구에서는 대조군과 비교하여 증가하지 않았으며 두 천식군 간에도 차이가 없었다. 이는 비록 대상군의 연령이 조금 다르기는 하나 이전에 보고되었던 연구 결과와³² 일치하는 내용이다.

Clusterin은 산화성 스트레스의 민감한 표지자로 알려져 있으며 심한 천식을 가진 성인 환자들에서 혈청 clusterin과 폐기능검사 소견 사이에 유의한 관련성이 관찰된 바 있다.¹³ 그러나 본 연구의 소아 천식 환자들에서는 대조군과 비교하여 차이를 보이지 않았고 임상 및 폐기능 소견과도 관련성을 보이지 않아서 성인과 소아라는 대상군의 차이와 본 연구에 포함된 소아들의 천식 정도가 경증 및 중등증인 점 등이 원인으로 생각되나 앞으로 연구가 더 필요할 것으로 생각한다.

본 연구에서는, 반복적인 검사가 쉽지 않은 소아들의 특성을 고려하여 성장 인자들과 YKL-40, clusterin 등을 급성기 또는 안정기에 검사하여 각각의 측정값들과 소아들의 진단 전 천식 중증도 및 폐기능 소견들과의 관련성을 보고자 하였으나, 급성기와 안정기 천식군이 동일한 소아들이 아니므로 혈청 내 표지자들의 연속적인 변화를 알 수 없었다는 제한점을 가지고 있다. 또한 대상 소아들의 수가 너무 적어 경증 또는 중등증 천식을 가진 소아들의 임상적 특성을 대변하기에도 무리가 있다고 생각한다. 그러나, 본 연구의 결과는 소아 천식 환자들에서 천식 중증도 또는 기도 폐쇄 정도를 반영하는 비침습성 표지자로서 혈청 VEGF와 TGF- β 1들의 역할 가능성을 제시하는 의미가 있고, 특히 VEGF와 YKL-40은 조절 치료를 하지 않는 천식 소아들에서 표면적으로 증상이 나타나지 않는 상태에서도 높은 혈청 측정값을 유지하며 기도에 지속적인 영향을 미칠 수 있다는 것을 시사하는 것으로 생각한다.

REFERENCES

- Detoraki A, Granata F, Staibano S, Rossi FW, Marone G, Genovese A. Angiogenesis and lymphangiogenesis in bronchial asthma. *Allergy* 2010;65:946-58.
- Meyer N, Akdis CA. Vascular endothelial growth factor as a key inducer of angiogenesis in the asthmatic airways. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013;13:1-9.
- Willis BC, Borok Z. TGF-beta-induced EMT: mechanisms and implications for fibrotic lung disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007;293:L525-34.
- Nishioka Y, Azuma M, Kishi M, Aono Y. Targeting platelet-derived growth factor as a therapeutic approach in pulmonary fibrosis. *J Med Invest* 2013;60:175-83.
- Mukherjee S, Duan F, Kolb MR, Janssen LJ. Platelet derived growth factor-evoked Ca²⁺ wave and matrix gene expression through phospholipase C in human pulmonary fibroblast. *Int J Biochem Cell Biol* 2013;45:1516-24.
- Burgess JK. The role of the extracellular matrix and specific growth factors in the regulation of inflammation and remodelling in asthma. *Pharmacol Ther* 2009;122:19-29.
- Honkova L, Uhlik J, Berankova K, Svobodova T, Pohunek P. Epithelial basement membrane thickening is related to TGF-Beta 1 expression in children with chronic respiratory diseases. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25:593-9.
- Gagliardo R, Chanez P, Gjomarkaj M, La Grutta S, Bonanno A, Montalbano AM, et al. The role of transforming growth factor- β 1 in airway inflammation of childhood asthma. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2013;26:725-38.
- Papadaki G, Bakakos P, Kostikas K, Hillas G, Tsilogianni Z, Koulouris NG, et al. Vascular endothelial growth factor and cysteinyl leukotrienes in sputum supernatant of patients with asthma. *Respir Med* 2013;107:1339-45.
- Lee CG, Da Silva CA, Dela Cruz CS, Ahangari F, Ma B, Kang MJ, et al. Role of chitin and chitinase/chitinase-like proteins in inflammation, tissue remodeling, and injury. *Annu Rev Physiol* 2011;73:479-501.
- Chupp GL, Lee CG, Jarjour N, Shim YM, Holm CT, He S, et al. A chitinase-like protein in the lung and circulation of patients with severe asthma. *N Engl J Med* 2007;357:2016-27.
- Konradsen JR, James A, Nordlund B, Reinius LE, Soderhall C, Melen E, et al. The chitinase-like protein YKL-40: a possible biomarker of inflammation and airway remodeling in severe pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:328-35.e5.
- Kwon HS, Kim TB, Lee YS, Jeong SH, Bae YJ, Moon KA, et al. Clusterin expression level correlates with increased oxidative stress in asthmatics. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;112:217-21.
- Malmström K, Pelkonen AS, Makela MJ. Remodeling, inflammation and airway responsiveness in early childhood asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13:203-10.
- Chung HL, Lee EJ, Park HJ, Lee KH. Increased epidermal growth factor in nasopharyngeal aspirates from infants with recurrent wheeze. *Pediatr Pulmonol* 2015;50:841-7.
- National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(5 Suppl):S94-138.
- Barbato A, Turato G, Baraldo S, Bazzan E, Calabrese F, Panizzolo C, et al. Epithelial damage and angiogenesis in the airways of children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:975-81.
- Hoshino M, Takahashi M, Aoike N. Expression of vascular endothelial growth factor, basic fibroblast growth factor, and angiogenin immunoreactivity in asthmatic airways and its relationship to angiogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:295-301.
- Asai K, Kanazawa H, Kamoi H, Shiraishi S, Hirata K, Yoshikawa J. Increased levels of vascular endothelial growth factor in induced sputum in asthmatic patients. *Clin Exp Allergy* 2003;33:595-9.
- Zou H, Fang QH, Ma YM, Wang XY. Analysis of growth factors in serum and induced sputum from patients with asthma. *Exp Ther Med* 2014;8:573-8.
- Lee KY, Lee KS, Park SJ, Kim SR, Min KH, Choe YH, et al. Clinical significance of plasma and serum vascular endothelial growth factor in asthma. *J Asthma* 2008;45:735-9.
- Abdel-Rahman AM, el-Sahrigy SA, Bakr SI. A comparative study of two angiogenic factors: vascular endothelial growth factor and angiogenin in induced sputum from asthmatic children in acute attack. *Chest* 2006;129:266-71.
- Moore B, Murphy RF, Agrawal DK. Interaction of tgf-beta with immune cells in airway disease. *Curr Mol Med* 2008;8:427-36.
- Karagiannis C, Hense G, Martin C, Epstein M, Ruckert B, Mantel PY, et al. Activin A is an acute allergen-responsive cytokine and provides a

- link to TGF-beta-mediated airway remodeling in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:111-8.
25. Brown SD, Baxter KM, Stephenson ST, Esper AM, Brown LA, Fitzpatrick AM. Airway TGF- β 1 and oxidant stress in children with severe asthma: association with airflow limitation. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:388-96, 396.e1-8.
26. Jiang K, Chen HB, Wang Y, Lin JH, Hu Y, Fang YR. Changes in IL-17 and TGF- β 1 levels in serum and bronchoalveolar lavage fluid and their clinical significance among children with asthma. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2013;15:604-8.
27. Bara I, Ozier A, Girodet PO, Carvalho G, Cattiaux J, Begueret H, et al. Role of YKL-40 in bronchial smooth muscle remodeling in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:715-22.
28. Santos CB, Davidson J, Covar RA, Spahn JD. The chitinase-like protein YKL-40 is not a useful biomarker for severe persistent asthma in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;113:263-6.
29. Tang H, Fang Z, Sun Y, Li B, Shi Z, Chen J, et al. YKL-40 in asthmatic patients, and its correlations with exacerbation, eosinophils and immunoglobulin E. *Eur Respir J* 2010;35:757-60.
30. Adcock KG, Martin J, Loggins J, Kruger TE, Baier RJ. Elevated platelet-derived growth factor-BB concentrations in premature neonates who develop chronic lung disease. *BMC Pediatr* 2004;4:10.
31. Lewis CC, Chu HW, Westcott JY, Tucker A, Langmack EL, Sutherland ER, et al. Airway fibroblasts exhibit a synthetic phenotype in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:534-40.
32. Kato M, Yamada Y, Maruyama K, Hayashi Y. Serum eosinophil cationic protein and 27 cytokines/chemokines in acute exacerbation of childhood asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;152 Suppl 1:62-6.